

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
  - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
  - FADED TEXT
  - ILLEGIBLE TEXT
- 
- SKEWED/SLANTED IMAGES
  - COLORED PHOTOS
  - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
  - GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

Transdermal therapeutic compsn. for treating angina pectoris - comprises  
N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate and absorption enhancer of  
polyoxyethylene ether or ester in base material  
Patent Assignee: CHUGAI PHARM CO LTD (CHUS ); SEKISUI CHEM IND CO LTD  
(SEKI )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 3261720	A	19911121	JP 9060686	A	19900312	199202 B
JP 3002491	B2	20000124	JP 9060686	A	19900312	200009

Priority Applications (No Type Date): JP 9060686 A 19900312; JP 9060686 A  
19900312

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 3261720	A		6		
JP 3002491	B2		6	A61K-031/455	Previous Publ. patent JP 3261720

Abstract (Basic): JP 3261720 A

Transdermal therapeutic system contains  
N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide nitrate (nicorandil) and an absorption  
enhancer in a base material. Nicorandil is mostly in fine crystals with  
2 microns or more average particle size and dispersed uniformly in the  
base material. The absorption enhancer is one or more of  
polyoxyethylene (POE) fatty acid ethers or esters (ethylene oxide units  
= 1 to 6 mol.; 8-20C fatty acid gp.).

Pref. base material contains 1-20 wt.% nicorandil and (2-15) wt.%  
absorption enhancer. Solubility of nicorandil to base material is pref.  
less than 5%.

USE/ADVANTAGE - System may be an ointment or a plaster and has  
good stability and absorbability of nicorandil. It can prevent spasms  
of angina pectoris over 24 hrs. by an application on the chest. This  
can adhere to the skin tightly without irritation. (6pp Dwg.No.0/0)

Title Terms: TRANSDERMAL; THERAPEUTIC; COMPOSITION; TREAT; ANGINA; PECTORIS  
; COMPRISE; N; HYDROXYETHYL; NICOTINAMIDE; NITRATE; ABSORB; ENHANCE;  
POLYOXYETHYLENE; ETHER; ESTER; BASE; MATERIAL

Derwent Class: A96; B03

International Patent Class (Main): A61K-031/455

International Patent Class (Additional): A61K-009/06; A61K-009/70;

A61K-031/45; A61K-047/08; A61K-047/32

File Segment: CPI

## TRANSLATION

JP 3-261720, p. 4, upper left col., lines 8-20.

In addition to one or more polyoxyethylene aliphatic ethers or polyoxyethylene aliphatic esters, one or more other compounds may be added that improve the percutaneous absorption of nicorandil while not impairing, or affecting only to a minimal degree, the stability of nicorandil and not impairing the adhesiveness of the pharmaceutical preparation to the skin, in an amount of, e.g., 0.5-20 wt %, preferably 1-10 wt %. Examples of such compounds include lauroylsarcosine salts, AZONE, isopropyl myristate and isopropyl palmitate, as well as oleic acid and oleyl alcohol as mentioned in the specification of an application filed by the same applicant at the same date as the present application.

\* \* \* \*

---

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-261720

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>

A 61 K 31/455  
9/70  
47/08  
47/14

識別記号

ABS  
3 4 1  
3 6 3

E  
J  
E  
J

庁内整理番号

7252-4C  
7038-4C  
7038-4C  
7624-4C  
7624-4C  
7624-4C  
7624-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)11月21日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 経皮吸収製剤

⑯ 特 願 平2-60686

⑰ 出 願 平2(1990)3月12日

⑱ 発 明 者	曾 我 若 子	大阪府高槻市千代田町5番5号 B-305
⑱ 発 明 者	福 田 睦	大阪府三島郡島本町青葉3丁目2番8号402
⑱ 発 明 者	上 ノ 山 智 史	大阪府三島郡島本町若山台2丁目1番13号203
⑱ 発 明 者	伊 豆 本 種 野	京都府乙訓郡大山崎町字大山崎小字龍光32
⑲ 出 願 人	積水化学工業株式会社	大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
⑲ 出 願 人	中外製薬株式会社	東京都北区浮間5丁目5番1号
⑳ 代 理 人	弁理士 湯浅 恭三	外4名

明 細 書

1. [発明の名称]

経皮吸収製剤

2. [特許請求の範囲]

1. N-(2-ヒドロキシエチル)ニコチン酸アミドエステル(以下、ニコランジルという)と皮膚からのニコランジルの吸収を助ける吸収促進剤とを経皮吸収製剤用の基剤中に含有する経皮吸収製剤であって、ニコランジルの大部分が平均粒径2 $\mu$ m以上の微細結晶状で該基剤中に均一分散しており、かつ該吸収促進剤がエチレンオキシド付加モル数が1~6でありかつ脂肪酸基の炭素数が8~20であるポリオキシエチレン脂肪酸エステル類及びポリオキシエチレン脂肪酸エステル類の群から選ばれた少なくとも一種の化合物であることを特徴とする経皮吸収製剤。

3. [発明の詳細な説明]

(産業上の利用分野)

本発明は抗狭心症作用を有するN-(2-ヒドロキシエチル)ニコチン酸アミドエステル(

以下ニコランジルという)の安定性、吸収性に優れた経皮吸収製剤に関する。

(従来の技術)

ニコランジルが冠血管拡張作用、冠動脈れん縮抑制作用を有し、心行動態、心機能に及ぼす影響の少ない各種典型の狭心症治療剤として有効な薬物であることは、特公昭58-17463号その他に記載されている。

一般に薬物の経口投与では、胃または腸内のpH、内容物の有無などの状態によって薬物の一定した吸収が得られにくく、また一定量を長時間徐々に投与することが難しい。ニコランジルも経口投与すると、ときとして急激な血中濃度の上昇により起立性貧血、頭痛等の副作用を生じることがある。そこで一定した血中濃度が長時間維持され、上記のような副作用が軽減され、かつ固便性、機能性の向上が期待できるなどの理由により、ニコランジルの経皮吸収製剤の開発が数多くなされている。たとえば、特開昭59-10513、81-78720、62-36316、62-36817、

63-51326の各号が挙げられる。

このような経皮吸収製剤の開発に際しては、ニコランジルのいかにして皮膚から効率良く吸収させるかが重要な課題であるが、それに加えて、ニコランジルの安定性が低いという重大な問題を解決する必要がある。即ち、ニコランジルの皮膚透過性が低いため、経皮吸収製剤とするために吸収促進剤を添加することが多いが、吸収促進剤はニコランジルの安定性を極端に失わせてしまうという問題があった。ニコランジルが不安定である理由は、その硝酸エステル基が水溶液中で不安定であり、加水分解に始まる一連の分解反応を引き起こすためであることが知られている（医薬品研究、第14巻、第6号、968～979頁、1983年）。また、ニコランジルは温度による重合反応をおこすことも知られている。従って、ニコランジルの製剤化においては安定性と経皮吸収性を十分考慮する必要がある。

しかるに、上記出願のニコランジル経皮吸収製剤においては、ニコランジルの安定性について考

慮されていないため、長期安定性がほとんど確保できないという欠点を有している。

一方、ニコランジルの安定性を改善するための経皮吸収製剤の検討もなされている（例えば特開昭63-152315、63-152316、63-2927の各号および特願昭62-80276）。これらの製剤はいずれも、無機酸または有機酸とのニコランジルの塩を用いることにより、あるいは無機あるいは有機酸を共存させてニコランジルの塩を形成させることにより安定性を向上させようとする技術（例えば特開昭62-103018、62-161727）を応用したものであり、その際特開昭63-152315号および63-152316号の製剤では、さらにニコランジルの粒径 $2\mu$ 以上の微細結晶で用いることにより、ニコランジルの一層の安定性向上も図られている。しかしながら、これら従来の製剤ではニコランジルの安定性は相当に改善されているものの、ニコランジルは塩の状態では経皮吸収性が著しく低下してしまうという問題があり、その解

決が強く望まれていた。

（発明が解決しようとする課題）

本発明は、ニコランジルの安定性と良好な経皮吸収性を両立させた経皮吸収製剤を提供する。

詳細には、本発明はニコランジルの遊離状態で含有させてその経皮吸収性を従来の製剤に比べて改善し、しかも遊離状態のニコランジルの安定性を損なうこと無しに好ましい経皮吸収性を与え得る吸収促進剤を含有させた経皮吸収製剤を提供する。

また貼付剤の場合においては、従来の製剤はゴム系基剤を含む製剤に比べてアクリル系の基剤を用いた製剤はニコランジルの安定性を確保しかつ経皮吸収性を高めることが困難であったが、本発明はゴム系基剤はもちろん基剤がアクリル系である場合にも良好なニコランジルの経皮吸収製剤を提供する。

さらに本発明は、皮膚に対する貼付性に優れ、刺激性の少ないニコランジルの経皮吸収製剤を提供する。

（課題を解決するための手段）

本発明の経皮吸収製剤は、ニコランジルと皮膚からのニコランジルの吸収を助ける吸収促進剤とを経皮吸収製剤用の基剤中に含有する経皮吸収製剤であって、ニコランジルの大部分が平均粒径 $2\mu$ 以上の微細結晶状態で該基剤中に均一分散しており、かつ該吸収促進剤がエチレンオキシド付加モル数が1～6でありかつ脂肪族基の炭素数が8～20であるポリオキシエチレン脂肪族エーテル類及びポリオキシエチレン脂肪族エステル類の群から選ばれた少なくとも一種の化合物であることを特徴とする。本発明の製剤は、典型的には軟膏剤または貼付剤として提供される。

本発明の製剤において、ニコランジルは薬学的に許容される塩の状態であっても良いが、好ましくは遊離のニコランジルが用いられ、基剤中に所定の薬効を奏しうる量、通常1～20重量%の割合で混合される。ニコランジルは溶液状態や微粒子状態では安定性を確保することができないため、ニコランジルの粒径を $2\mu$ 以上好ましくは $4\mu$

a 以上とする必要がある(この数値は本明細書では顕微鏡での測定によるFeret径(粉粒体工字:三輪茂雄著:朝倉書店)による)。

そのため本発明においてはまず、固体あるいは結晶状のニコランジルの基剤中に均一分散せしめることが必要である。従って使用できる基剤はニコランジルの溶解度が低いものに限られ、例えばニコランジルの基剤に対する溶解度が5%以下のものが好適に用られる。

そのような基剤としては、軟膏剤の場合には、プラスチック、白色ワセリン、流動パラフィン、ミリスチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセライド等のうち1種もしくは2種以上の混合物のみで構成されるかまたは、必要に応じて、安定化剤、防腐剤、分散剤等が配合されたものが用られる。

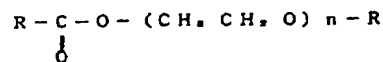
貼付剤の場合の基剤は、ニコランジルの飽和溶解度が5%以下であり、常温で感圧接着性を有する一般的粘着剤が好ましく、これらに限定されるものではないが、例えばポリビニルアルキルエー

テル、ポリ(メタ)アクリレート、ポリウレタン、ポリアミド、エチレン酢酸ビニル共重合体、アクリル酸アルキルエステル-アクリル酸共重合体、ポリイソブレンゴム、SIS(スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体ゴム)、スチレン-ブタジエンゴム、ポリイソブチレンゴム、ブチルゴム、天然ゴム、シリコンゴム等のうちの1種もしくは2種以上の混合物のみで構成されたものかまたは必要に応じて粘着付与剤、軟化剤、老化防止剤等が配合されたものが用られる。アクリル系の基剤は、皮膚のかぶれをおこしにくいこと、基剤自身の安定性に優れること、配合剤との相溶性が良好で保存中の相分離のおそれのないこと等の面から好ましい。

本発明においては、次式:



または



(式中、RはC<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>の飽和もしくは不飽和の

脂肪酸基を表し、nは1ないし6の数を表す)で表される特定のポリオキシエチレン脂肪酸エーテル類またはポリオキシエチレン脂肪酸エステル類が、吸収促進剤として使用される。これらの物質は経皮吸収製剤に含まれるニコランジルが遊離状態であってもその分解を促進することなくその経皮吸収性を著しく向上させ、また、基剤がアクリル系の場合にも基剤への溶解度が高いため、吸収促進剤のブリードがおこりにくく、皮膚への密着性を阻害しないため、経皮吸収促進効果が大きいことが見出された。ポリオキシエチレン脂肪酸エーテル類またはポリオキシエチレン脂肪酸エステル類におけるエチレンオキシド付加モル数は、1~6、好ましくは2~4、2である。エチレンオキシド付加モル数の多いものは親水性が高く吸湿しやすいためあるいはニコランジルの基剤への溶解度を高めるため、ニコランジルの安定性を損なう。反対に、エチレンオキシドが存在しないと、ほとんどの場合十分な吸収促進効果は得られない。

ポリオキシエチレン脂肪酸エーテル類またはポ

リオキシエチレン脂肪酸エステル類における脂肪酸基としては、疎水性が低い短鎖炭化水素では、ニコランジルの安定性を低下させるので、炭素数が8~20であることが必要である。例えば、より疎水性が高いオクチル基、セチル基、ラウリル基、バルミチル基、ステアリル基、オレイル基などの長鎖飽和炭化水素あるいは長鎖不飽和炭化水素が好ましい。炭素数が20を超えるとこれらは常温で固体となるため、薬物吸収促進を満足させる量添加すると粘着性を低下させ、皮膚への貼付性を損なう。なお、これらの吸収促進剤は全て当業者が容易に製造または入手できるものである。

上記吸収促進剤の使用量は、ニコランジルの安定性を損なわず、あるいは安定性低下を最小限にとどめ、かつ製剤の皮膚への貼付性を損なわない範囲とすることが望ましく、通常1~20重量%、好ましくは2~15重量%である。

また、吸収促進剤として不飽和炭化水素基を持つポリオキシエチレン脂肪酸エーテルまたはポリオキシエチレン脂肪酸エステルを用いる場合には、

抗酸化剤として没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエンおよびクエン酸またはアスコルビン酸のうちの1種または2種以上の混合物をポリオキシエチレン脂肪族エーテルまたはポリオキシエチレン脂肪族エステル量に対して例えば、0.1~5、好ましくは0.4~3重量%添加することもできる。

さらにポリオキシエチレン脂肪族エーテルあるいはポリオキシエチレン脂肪族エステル以外にニコランジルの安定性を損なわず、あるいは安定性低下を最小限にとどめ、かつ製剤の皮膚への貼付性を損なわずにニコランジルの経皮吸収性を向上させる物質一種以上を、さらに例えば0.5~20重量%、好ましくは1~10重量%添加することができる。そのような物質の例としては、ラウロイルサルコシン塩、AZONE、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、さらに本出願人による本願と同日付提出願の明細書に記載されているオレイン酸およびオレイルアルコールが挙げられる。

本発明の製剤の製造方法としては以下のような方法が採用できる。

1) 基剤と吸収促進剤を均一に混合し、これにニコランジルを結晶状態のまま練り込む。2) 基剤と吸収促進剤とニコランジルとを溶媒中で均一に溶解後、溶媒を除き、ニコランジルを再結晶させる。3) 基剤と吸収促進剤とをニコランジルの溶媒中で均一に溶解後、ニコランジルを結晶状態のまま加えて均一分散させた後、溶媒を除く。

貼付剤の場合、経皮吸収製剤に自己支持性を付与すると共に粘着剤層中の薬剤の揮散や移行を防止するための支持体が設けられ、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアクリレート、ポリウレタン、ポリエステル、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミドまたはエチレン性共重合体からなるフィルム、ゴムおよび/または合成樹脂製の多孔性フィルムまたはシート；不織布、織布、紙などの繊維製フィルムまたはシート；金属箔；表面に金属蒸着を施した金属箔のフィルムまたはシートが使用

可能である。これら素材のうち、皮膚面に対して追従性を有する素材が好適に用いられる。支持体の厚みは、一般に500 $\mu$ m以下、好ましくは5~150 $\mu$ mである。

以下に示す実施例により、発明をさらに説明する。

#### 実施例1 軟膏剤

プラスチックベース	80重量%
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	
(エチレンオキシド付加モル数2)	5重量%
ニコランジル(平均粒径50 $\mu$ m)	15重量%

平均粒径が50 $\mu$ mのニコランジルの結晶とポリオキシエチレンラウリルエーテルを真空攪拌機に入れプラスチックベースを徐々に加えながら練合し、全質均等にして軟膏剤を得た。

安定性試験は軟膏剤をプラスチック気密容器に入れ、50℃1週間保存しその後の残存量を調べる方法で行った。

皮膚透過試験は軟膏剤の0.2gをロードマウ

ス摘出皮膚をセットしたフランクの拡散セルの上に面積が約3cm<sup>2</sup>となるように均一に塗布し24時間後に皮膚を透過したニコランジル量を測定する方法で行った。

#### 実施例2 貼付剤

ゴム系粘着剤	79.85重量%
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	
(エチレンオキシド付加モル数2)	5重量%
ブチルヒドロキシトルエン	0.15重量%
ニコランジル(平均粒径2.7 $\mu$ m)	15重量%

1. 4-シスポリブタジエン70重量部、天然ゴム30重量部及びテルペン樹脂40重量部を固形分が約20重量%となるようにシクロヘキサンに加え、全質均等になるまで混和してゴム系粘着剤を得た。

この粘着剤溶液にニコランジルとポリオキシエチレンラウリルエーテルとブチルヒドロキシトルエンを加え、ディゾルバーで攪拌し混合物が均一分散した分散液を得た。

これをポリエチレンテレフタレート酸型紙ライナー上に乾燥後の厚みが100 $\mu$ mになるように塗工、乾燥し、粘着層を形成された。この粘着層にポリエチレンテレフタレートとエチレン-酢酸ビニル共重合体をラミネートした支持体を密着させて貼付剤を得た。

安定性試験はこの貼付剤をアルミ袋に入れて密封し、50℃に1週間保存し、その後の残存量を調べる方法で行った。

皮膚透過性試験は貼付剤を面積が3.14cm<sup>2</sup>となるように打ち抜き、ヌードマウス摘出皮膚をセットしたフランツの拡散セルの上に離型紙ライナーをはがして貼付し、24時間後に皮膚を透過したニコランジル量を測定する方法で行った。

#### 実施例3 貼付剤

アクリル系粘着剤 80重量%  
ポリオキシエチレンラウリルエーテル  
(エチレンオキシド付加モル数2) 5重量%  
ニコランジル (平均粒径4.3 $\mu$ m) 15重量%

2-エチルヘキシルアクリレート50重量部に2-エチルヘキシルメタアクリレート50重量部及びシクロヘキサン40重量部、ヘキサメチレングリコールジメタクリレート0.012重量部を均一に混合し、過酸化ラウロイル0.2重量部を加え、常法により70℃で重合反応を行い、アクリル系粘着剤を得た。

ゴム系粘着剤のかわりにアクリル系粘着剤を用いた以外は実施例2と同様に貼付剤を得、安定性試験と皮膚透過性試験を行った。

#### 実施例4 貼付剤

アクリル系粘着剤 79.999重量%  
ポリオキシエチレンオレイルエーテル  
(エチレンオキシド付加モル数2) 5重量%  
ブチルヒドロキシトルエン 0.001重量%  
ニコランジル (平均粒径50 $\mu$ m) 15重量%

吸収促進剤としてポリオキシエチレンラウリルエーテルをポリオキシエチレンオレイルエーテルに代えた以外は実施例3と同様に実施した。

#### 実施例5 貼付剤

アクリル系粘着剤 79.999重量%  
ポリオキシエチレンオレイルエーテル  
(エチレンオキシド付加モル数4.2) 5重量%  
ブチルヒドロキシトルエン 0.001重量%  
ニコランジル (平均粒径120 $\mu$ m) 15重量%

エチレンオキシド付加モル数2のポリオキシエチレンオレイルエーテルの代わりにエチレンオキシド付加モル数4.2のポリオキシエチレンオレイルエーテルを用いた以外は実施例4と同様に実施した。

#### 実施例6 貼付剤

アクリル系粘着剤 79.999重量%  
ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル  
(エチレンオキシド付加モル数2) 5重量%  
ブチルヒドロキシトルエン 0.001重量%  
ニコランジル (平均粒径50 $\mu$ m) 15重量%

吸収促進剤としてポリオキシエチレンラウリル

エーテルをポリオキシエチレンモノオレイン酸エステルに代えた以外は実施例5と同様に実施した。

#### 実施例7 貼付剤

アクリル系粘着剤 79.999重量%  
ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル  
(エチレンオキシド付加モル数6) 5重量%  
ブチルヒドロキシトルエン 0.001重量%  
ニコランジル (平均粒径50 $\mu$ m) 15重量%

エチレンオキシド付加モル数2のポリオキシエチレンモノオレイン酸エステルの代わりにエチレンオキシド付加モル数6のポリオキシエチレンモノオレイン酸エステルを用いた以外は実施例6と同様に実施した。

#### 比較例1

プラスチックベース 85重量%  
ニコランジル (平均粒径12 $\mu$ m) 15重量%

ポリオキシエチレンラウリルエーテルを用いず、プラスチックベースを85重量%とした以外は実施例



特開平3-261720 (6)

1と同様に実施した。

比較例2

ゴム系粘着剤 84.85重量%  
ブチルヒドロキシトルエン 0.15重量%  
ニコランジル (平均粒径30 $\mu$ m) 15重量%

ポリオキシエチレンラウリルエーテルを用いず、  
ゴム系粘着剤を増量した以外は実施例2と同様に  
実施した。

比較例3

アクリル系粘着剤 85重量%  
ニコランジル (平均粒径50 $\mu$ m) 15重量%

ポリオキシエチレンラウリルエーテルを加えず、  
アクリル系粘着剤を増量した以外は実施例3と同  
様に実施した。

比較例4

アクリル系粘着剤 75重量%  
ポリオキシエチレンラウリルエーテル  
(エチレンオキシド付加モル数9) 10重量%

ニコランジル (平均粒径30 $\mu$ m) 15重量%

エチレンオキシド付加モル数2のポリオキシエ  
チレンラウリルエーテルの代わりにエチレンオキ  
シド付加モル数9のポリオキシエチレンラウリル  
エーテルを用いた以外は実施例3と同様に実施し  
た。

以上の実施例と比較例について安定性試験と皮  
膚透過性試験の結果は以下のとおりであった。

安定性試験			皮膚透過性試験	
50℃ 1週間残存率			(mg/3.14cm <sup>2</sup> ・24h)	
(%)				
実施例	1	80	1.07	
	2	74	1.53	
	3	80	1.51	
	4	88	1.42	
	5	85	0.48	
	6	87	1.48	
	7	83	1.48	
比較例	1	86	0.21	
	2	98	0.30	
	3	93	0.26	
	4	15	1.37	

(発明の効果)

本発明によりニコランジルの保存安定性を確保  
し、かつ治療効果を発現するに必要十分量のニコ  
ランジルを経皮吸収させ得るニコランジルの経皮  
吸収剤が提供された。本発明の経皮吸収剤は、  
ヒト胸部に貼付するだけで24時間以上にわたっ  
て狭心症の発作を予防することができる。また、  
この製剤は保存期間中に薬物が分解して薬効が失  
われることがなく、貼付による皮膚への刺激のお  
それもない。

特許出願人 中外製薬株式会社  
同 横水化学工業株式会社  
代理人 弁護士 湯浅 敏 (特4名)